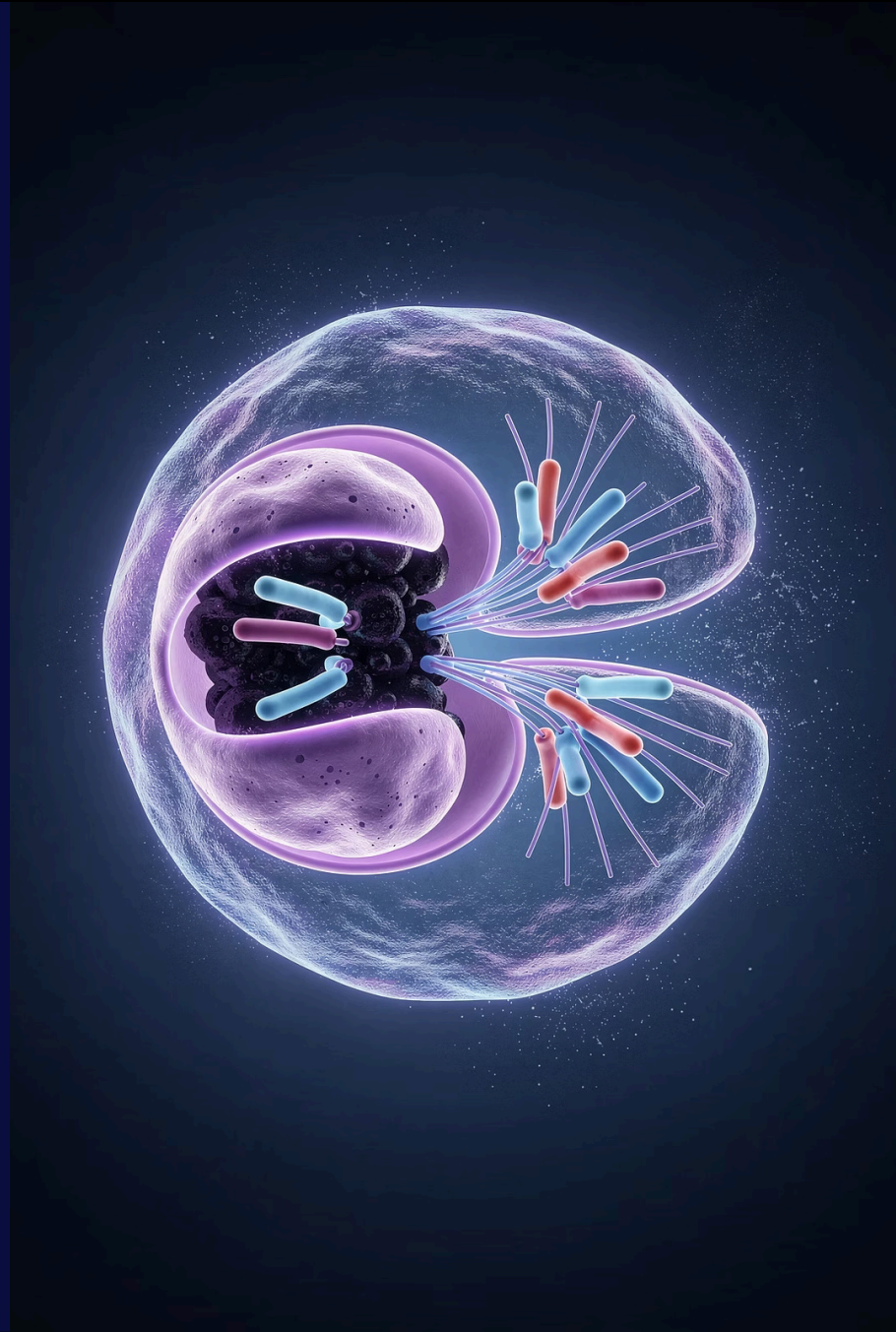
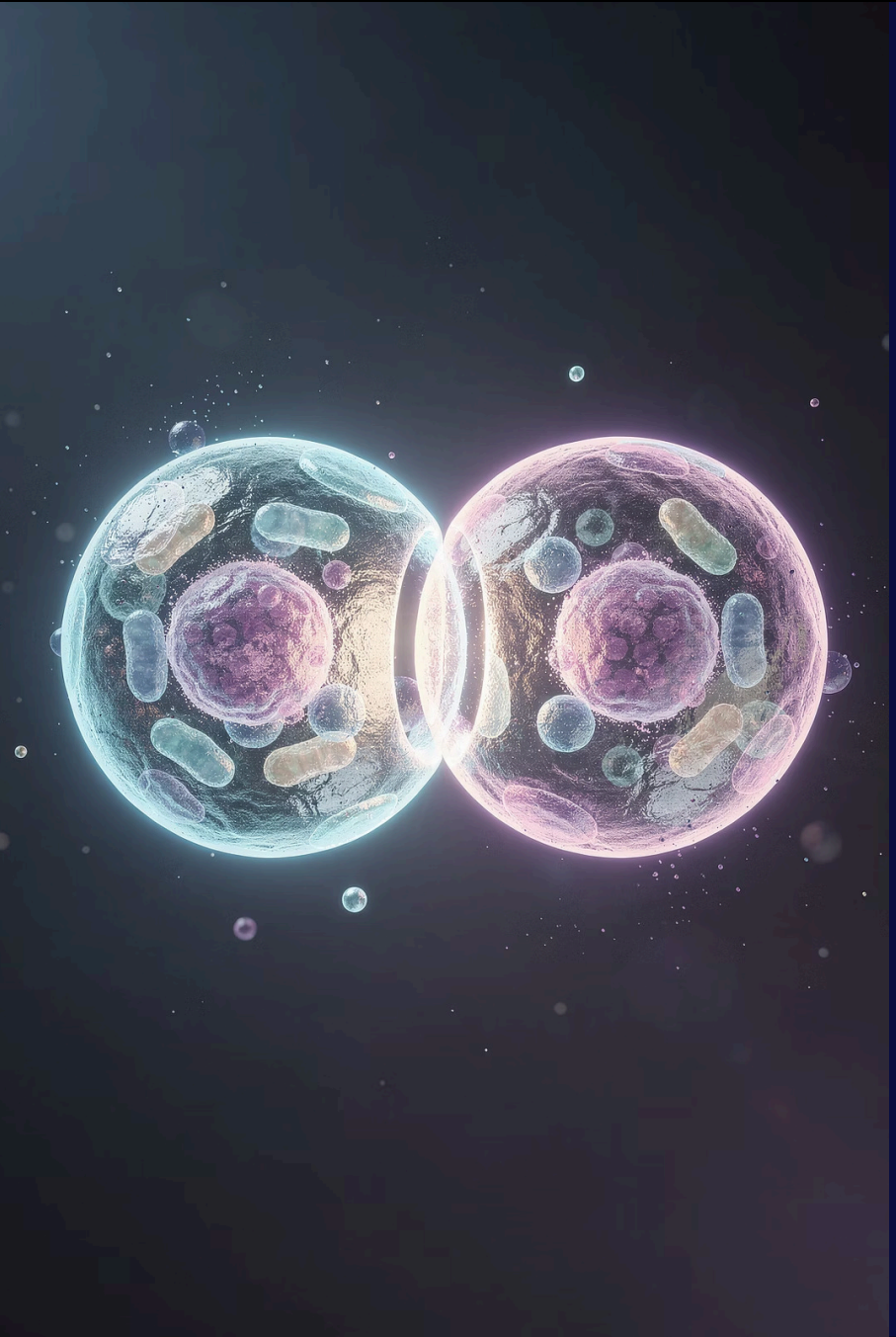
Hayatın Devamlılığının Teminatı: Hücre Döngüsü ve Kontrol Mekanizmalarının Nizamı

Ders Sunumu

TERADİGMA





Hücre Döngüsü Nedir?

Bir hücrenin teşekkülünden itibaren büyüyerek genetik materyalini kopyaladığı ve ardından iki yavru hücre meydana getirecek şekilde bölündüğü sürece **hücre döngüsü** adı verilir.

Evrensel Rol

Tek hücreli organizmaların üremesinden çok hücreli organizmaların doku tamirine kadar hayatın her safhasında merkezi bir rol üstlenilmiştir.

Yüksek Hassasiyet

Her adım, hata riskini en aza indirecek şekilde yüksek hassasiyetle denetlenmek üzere tasarlanmıştır.

Öncelik: Kusursuzluk

Hız değil, kusursuzluk ve sadakat öncelikli kılınmıştır.

Döngünün İki Ana Bölümü

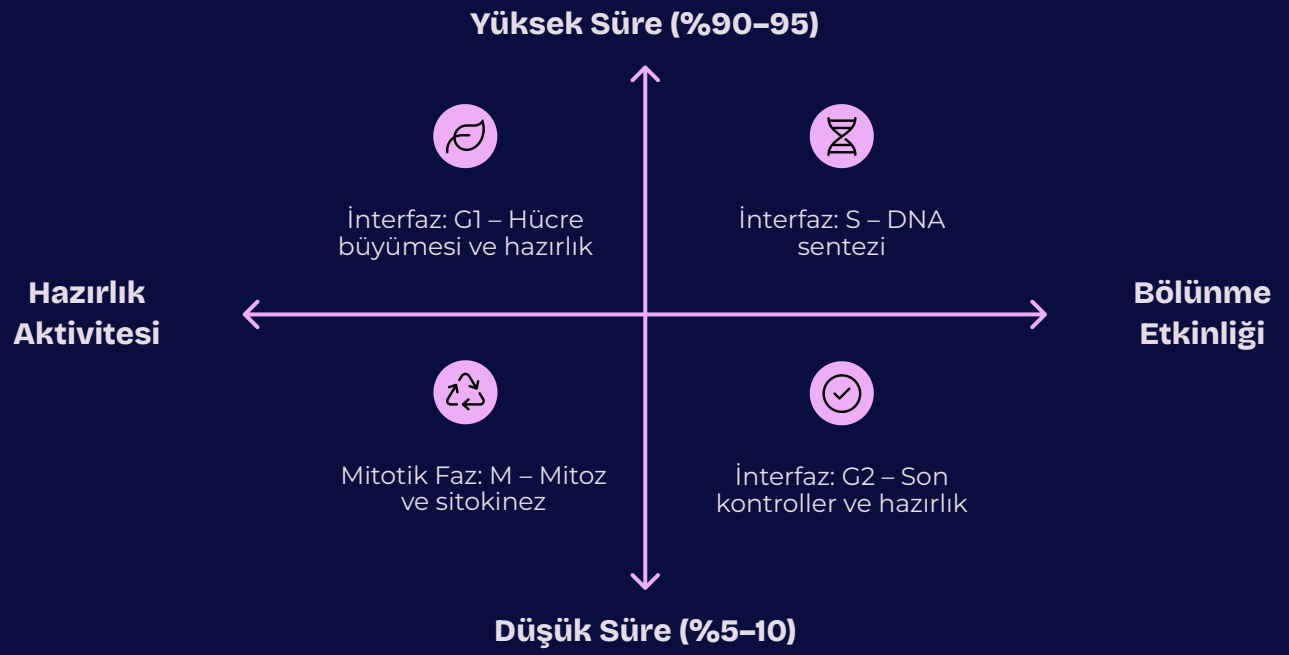
Hücre döngüsü, birbirinden farklı biyokimyasal faaliyetlerin yürütüldüğü iki ana bölümden oluşacak şekilde tertip edilmiştir:

İnterfaz

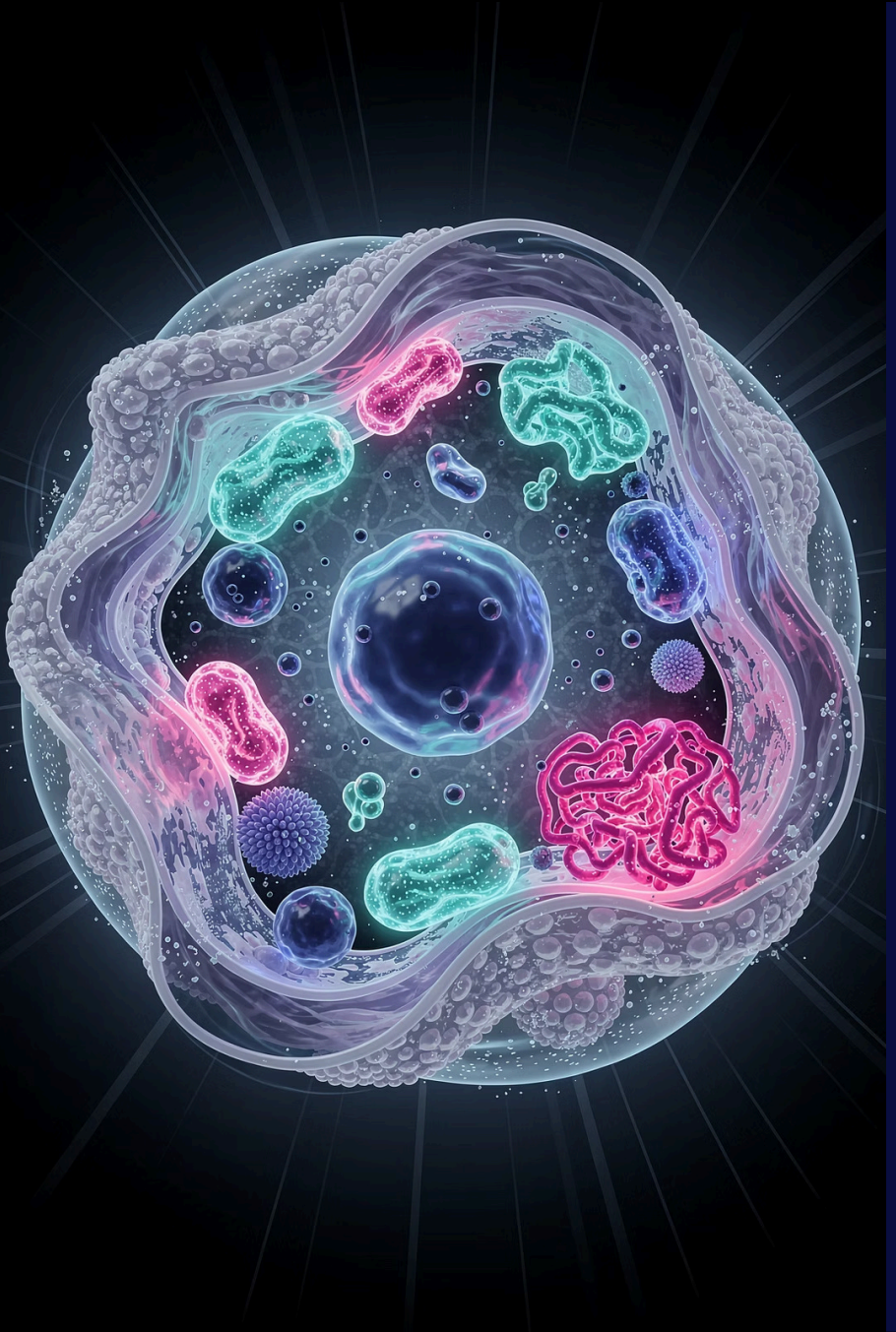
Bölünmeye hazırlık evresi; tipik bir ökaryotik hücrenin yaşamının yaklaşık **%90–95'i** bu bölümde geçer.

Mitotik (M) Faz

Asıl bölünme evresi. DNA kopyalanması ve kromozom ayrılması gibi birbiriyle uyumsuz olabilecek karmaşık süreçlerin zamansal olarak ayrıştırılmasına imkân tanıyacak şekilde düzenlenmiştir.



Bu yapı, DNA kopyalanması ve kromozom ayrılması gibi birbiriyle uyumsuz olabilecek karmaşık süreçlerin zamansal olarak ayrıştırılmasına imkân tanıyacak şekilde düzenlenmiştir.



G1 Evresi: Hazırlık ve Büyüme

G1 (Birinci Boşluk) Evresi, tipik bir insan hücresinde yaklaşık **11 saat** sürer.

Sitoplazmik Büyüme

Mitoz sonrası oluşan yavru hücrenin sitoplazmik olarak büyüdüğü, protein ve RNA sentezinin yoğunlaştığı dönemdir.

Yapı Taşı Hazırlığı

S fazı için gerekli yapı taşları ve enzimler bu evrede hazırlanır.

G0 Dinlenme Durumu

Sinir veya kas hücreleri gibi özelleşmiş hücreler döngüden çıkarak **G0** dinlenme durumuna geçebilir; olumsuz çevre koşullarında da bu faza geçiş programlanmıştır.

S Evresi: DNA Replikasyonu

S (Sentez) Evresi, yaklaşık **8 saatlik** bir zaman dilimine yayılır.

Tam Genom Kopyası

Hücrenin tüm genomu bu evrede kopyalanır.

Kardeş Kromatitler

Sürecin sonunda her bir kromozom, genetik olarak birbirinin aynısı olan **kardeş kromatit** adlı iki kopyadan oluşur.

Genetik Bütünlük

Bu hassas işlemin kusursuz gerçekleştirilmesi, nesiller boyu genetik bütünlüğün teminatı olarak tasarlanmıştır.

G2 ve M Evresi: Son Hazırlık ve Bölünme

G2 Evresi (~4 saat)

DNA sentezi tamamlandıktan sonra mitoza giriş öncesi son hazırlıkların yapıldığı evredir. Kromozom ayrılmasında görev alacak mikrotübül proteinleri ve bölünmeyi tetikleyecek enzimler sentezlenir.

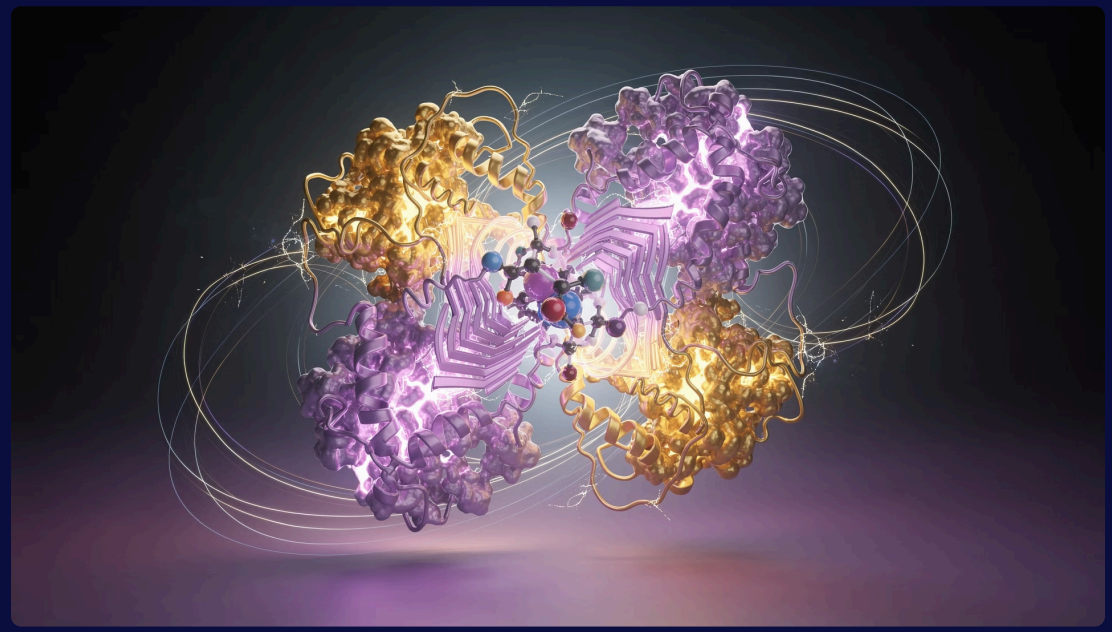
M (Mitotik) Faz (~1 saat)

Döngünün en kısa ancak en dinamik evresidir.

- **Mitoz:** Kopyalanmış kromozomların iki yeni çekirdeğe eşit olarak paylaştırılması
- **Sitokinez:** Sitoplazmanın bölünerek iki ayrı yavru hücrenin meydana gelmesi

Siklin Bağımlı Kinazlar (CDK'lar)

Döngünün bir evreden diğerine ilerlemesi, moleküler anahtarlar tarafından kontrol edilecek şekilde düzenlenmiştir.



CDK'ların Görevi

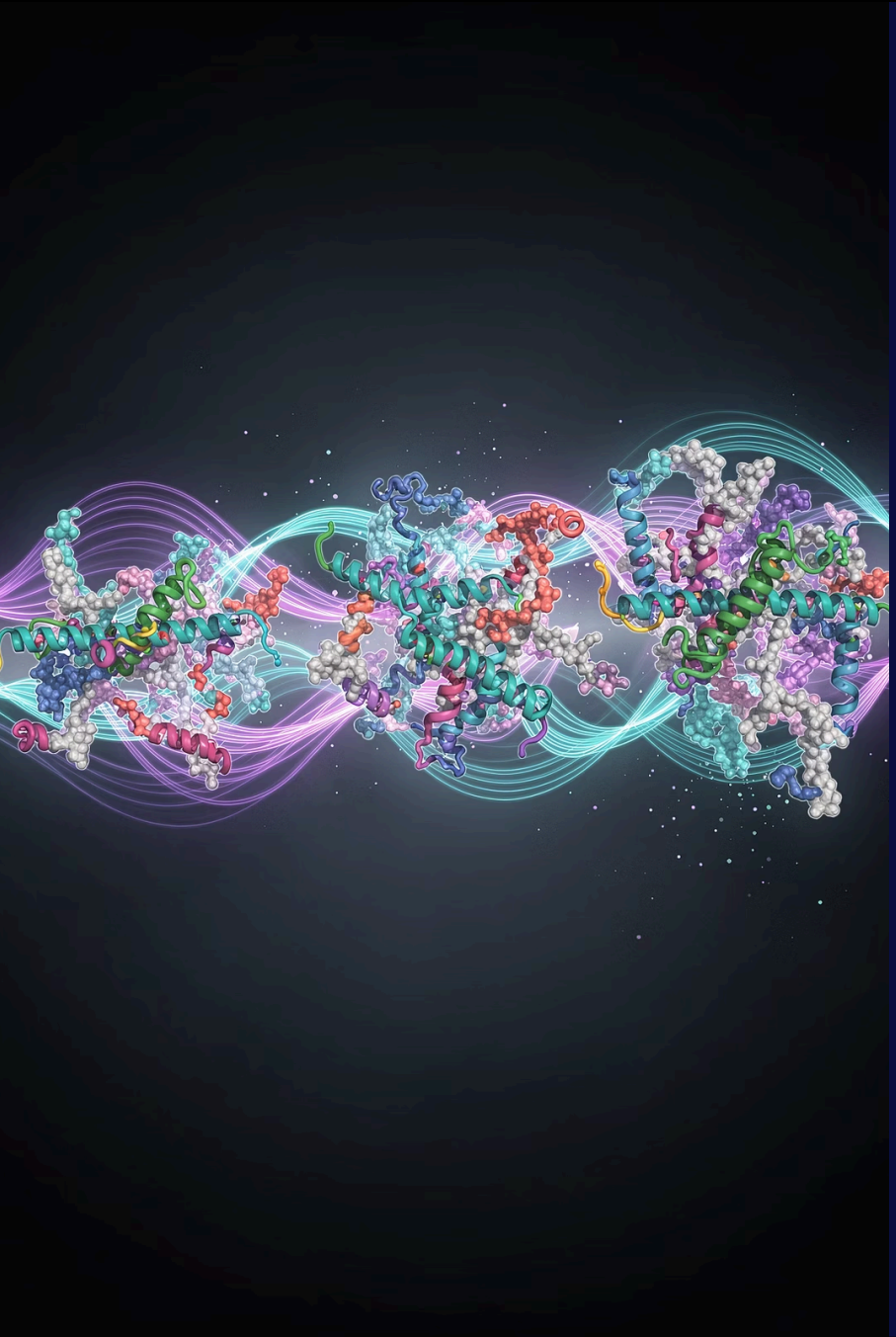
CDK'lar, hedef proteinlere fosfat grubu ekleyerek (fosforilasyon) aktivitelerini değiştiren enzimlerdir.

Siklin Bağımlılığı

Tek başlarına inaktif durumdadırlar; aktif hale gelmeleri için **Siklin** adlı düzenleyici proteinlere bağlanmaları gerekmektedir.

Periyodik Dalgalanma

CDK seviyeleri döngü boyunca büyük ölçüde sabit tutulurken, siklinlerin seviyeleri periyodik olarak artıp azalacak şekilde programlanmıştır.



Siklinlerin "Tam Zamanında" Üretim ve İmha Düzeni

Her bir siklin türü, döngünün yalnızca belirli bir evresinde sentezlenir; görevi tamamlandıktan sonra ise hızla yıkılır.

Bu **"tam zamanında" (just-in-time)** üretim ve imha mekanizması, döngünün yalnızca ileriye doğru ve geri döndürülemez biçimde ilerlemesini sağlar.

> Cansız ve şuursuz atomlardan ibaret bir siklin molekülünün, tam olarak ihtiyaç duyulduğu anda sentezlenip görev bitince imha edilmesi hangi bilgiyle programlanmıştır?

Siklin-CDK Komplekslerinin Evresel Görevleri

1

Siklin D-CDK4/6

G1 başında büyüme faktörü sinyallerine yanıt olarak hücreyi G0'dan çıkarıp döngüye sokan ilk adım atar.

2

Siklin E-CDK2

G1 sonu ve S fazı başında DNA replikasyonu için gerekli proteinleri aktive eder.

3

Siklin A-CDK2/CDK1

S fazı boyunca replikasyonun devamlılığını sağlar, G2'de mitoza hazırlığa yardımcı olur.

4

Siklin B-CDK1 (MPF)

G2 sonunda birikerek G2'den M fazına geçişi tetikler; kromozom yoğunlaşması ve çekirdek zarfı parçalanmasını başlatır.

Kontrol Noktaları: Kilitli Kapılar Sistemi

Döngünün kusursuz işleyişi, kritik geçiş noktalarına yerleştirilmiş gözetim mekanizmalarıyla — **kontrol noktaları** (checkpoints) — garanti altına alınır.

Bu noktalar, bir sonraki adıma geçmeden önce gerekli tüm şartların yerine getirilip getirilmediğini denetleyen moleküler sensörler ve sinyal yolaklarından oluşur.

G1/S Kontrol Noktası

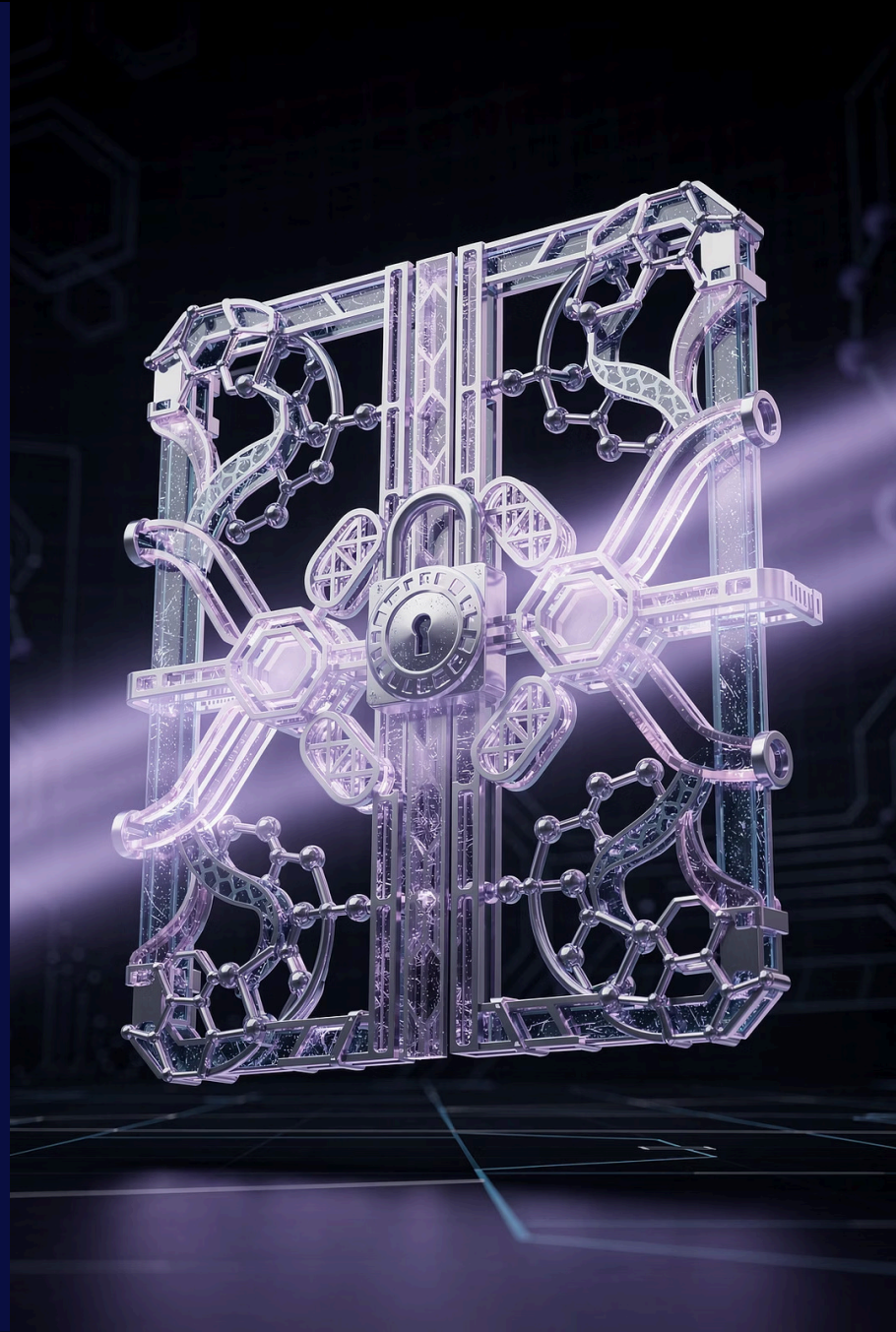
Kısıtlama Noktası

G2/M Kontrol Noktası

Mitoza Giriş Öncesi Kalite Kontrol

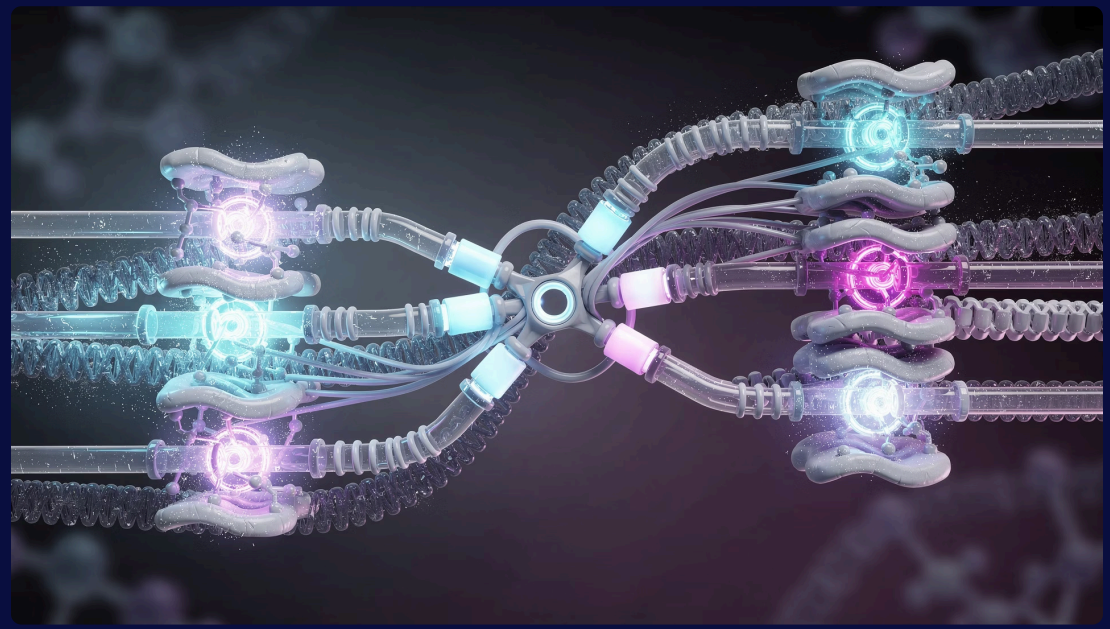
İğ İpliği Kontrol Noktası

SAC — Kromozom Dağılım Teminatı



G1/S Kontrol Noktası: "Devam Et" Kararının Verildiği Eşik

Bu kontrol noktası, hücre döngüsündeki en önemli karar anı olarak tasarlanmıştır; **"kısıtlama noktası"** olarak da adlandırılır.



İçsel ve Dışsal Değerlendirme

Hem içsel koşullar (hücre büyüklüğü, DNA hasarı) hem de dışsal koşullar (besin ve büyüme faktörlerinin varlığı) bu noktada değerlendirilir.

Geri Dönülemez Eşik

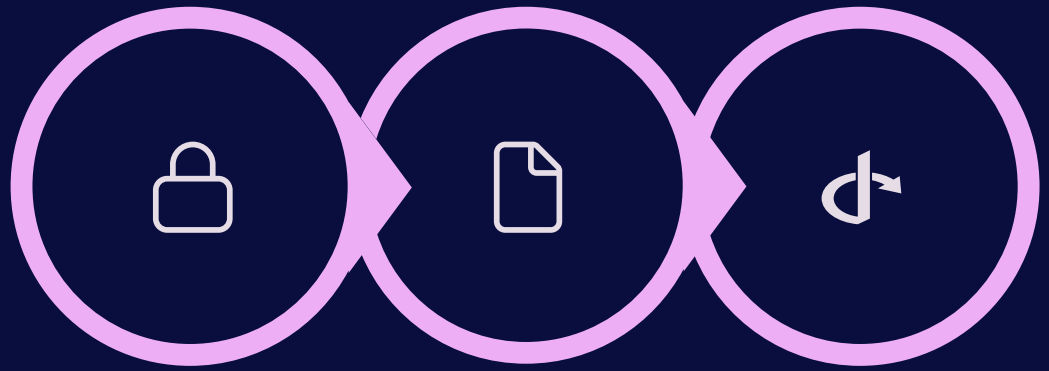
Bu eşikten bir kez geçildiğinde, hücre geri dönülmez biçimde bölünme sürecine girmiş olur.

DNA Hasarı Durumu

DNA hasarı tespit edildiğinde bu noktanın döngüyü durdurması programlanmıştır.

G1/S Kontrol Noktasının Moleküler Mekanizması

Rb proteini ve **E2F transkripsiyon faktörü** bu kontrolün moleküler temelini oluşturur.



Rb bağlı | **Rb fosforileme** | **E2F serbest**

Bloke Durumu

Yeterli büyüme sinyali yokken Rb, E2F'yi inaktif tutarak bağlı halde tutar; E2F serbest kalırsa S fazı genlerini (örn. DNA polimeraz) aktive eder.

Fosforilasyon Kaskadı

Büyüme sinyalleri Siklin D-CDK4/6 ve ardından Siklin E-CDK2 komplekslerini aktive eder; bu kompleksler Rb'yi fosforile eder.

S Fazına Giriş

Fosforilasyonla Rb'nin yapısı değişir, E2F serbest kalır ve S fazına giriş tetiklenir.

G2/M Kontrol Noktası: Mitoza Giriş Öncesi Son Kalite Kontrol

Temel Görev

DNA replikasyonunun tam ve hatasız tamamlandığını mitoza girmeden önce doğrulamak.

Döngü Durdurma

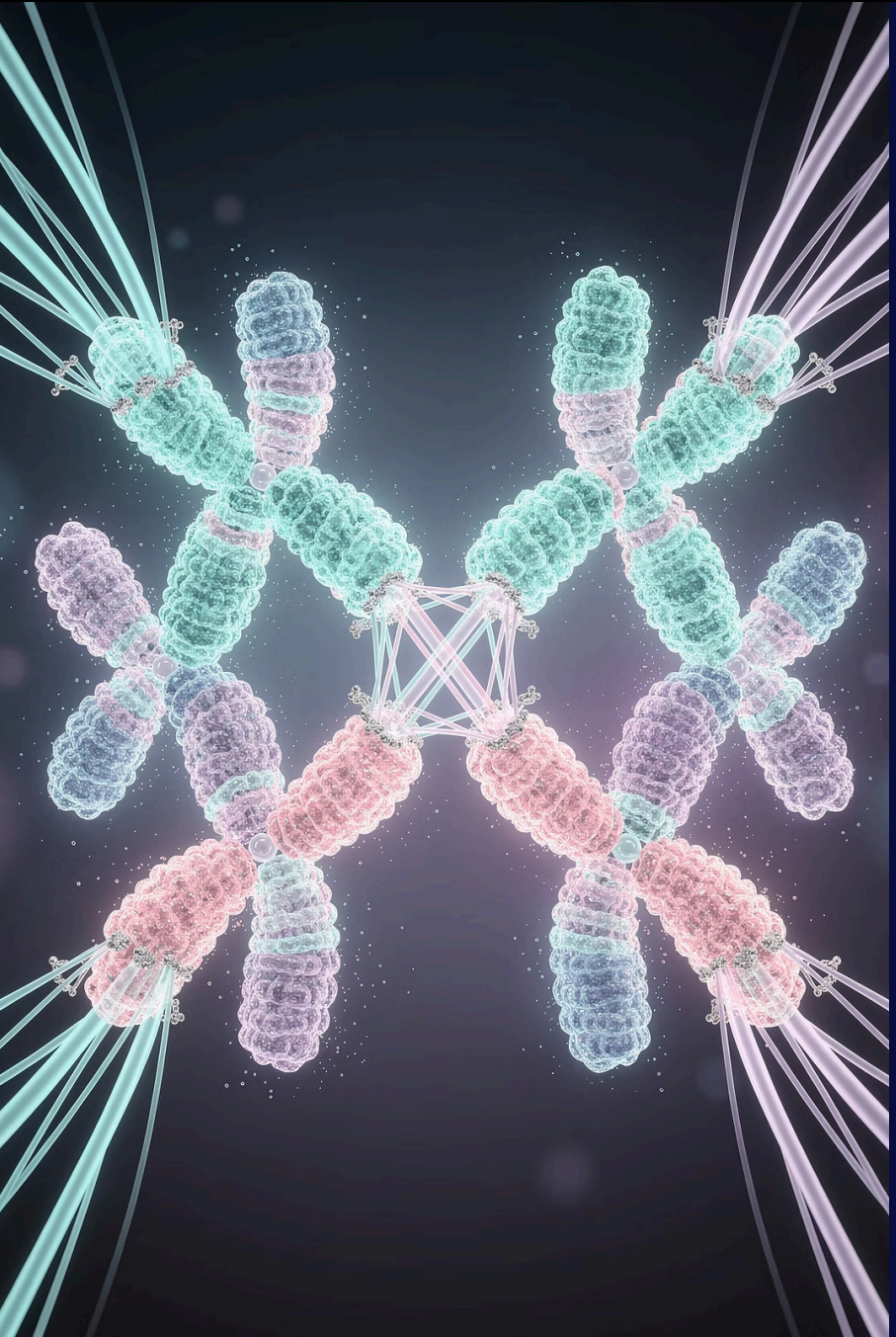
Replikasyon tamamlanmamışsa veya DNA zincirinde kırıklar oluşmuşsa, döngü G2 evresinde durdurulur.

MPF Engelleme

Durdurma, mitozu başlatan anahtar olan **Siklin B-CDK1 (MPF)** kompleksinin aktivasyonunun engellenmesiyle sağlanır.

Apoptoz Yönlendirmesi

Hasar sinyalleri cdc25 fosfataz gibi enzimleri inhibe eder; hasar onarılamayacak düzeydeyse hücre apoptoza yönlendirilebilir.



İğ İpliği Kontrol Noktası (SAC): Kromozomların Kusursuz Dağılımının Teminatı

Metafazdan anafaza geçiş, **SAC (Spindle Assembly Checkpoint)** adlı son derece sanatlı bir mekanizma ile denetlenir.

Bipolar Bağlanma Teyidi

Her bir kromozomun iğ ipliklerine her iki taraftan da (bipolar) doğru bağlandığı teyit edilir.

Mekanik Gerilim Algısı

Yalnızca kimyasal bağlanma değil, aynı zamanda **mekanik gerilim** adlı fiziksel bir durum algılanır; zıt kutuplardan gelen iğ iplikleri tarafından doğru yakalandığında sentromerda oluşan bu gerilim "her şey yolunda" sinyali olarak işlev görür.

SAC'ın Sinyal Zinciri: Sekürin-Separaz-Kohezin Kaseti

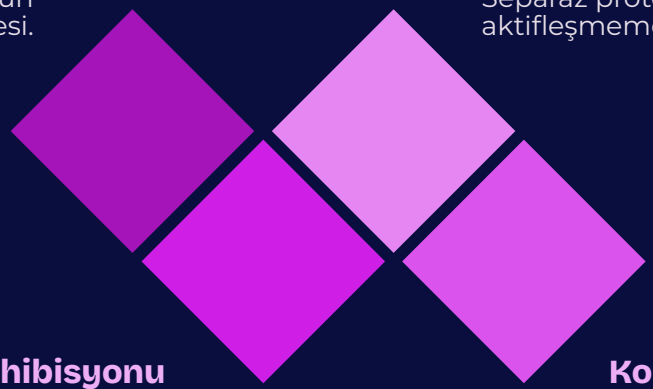
Hatalı bağlanma durumunda kinetokorlardan anafazı engelleyen bir "bekle" sinyali gönderilir.

Sekürin Korunması

Sekürinin ubiquitinasyonunun engellenmesi.

Separaz İnhibisyonu

Separaz proteazının aktifleşmemesi.



APC/C İnhibisyonu

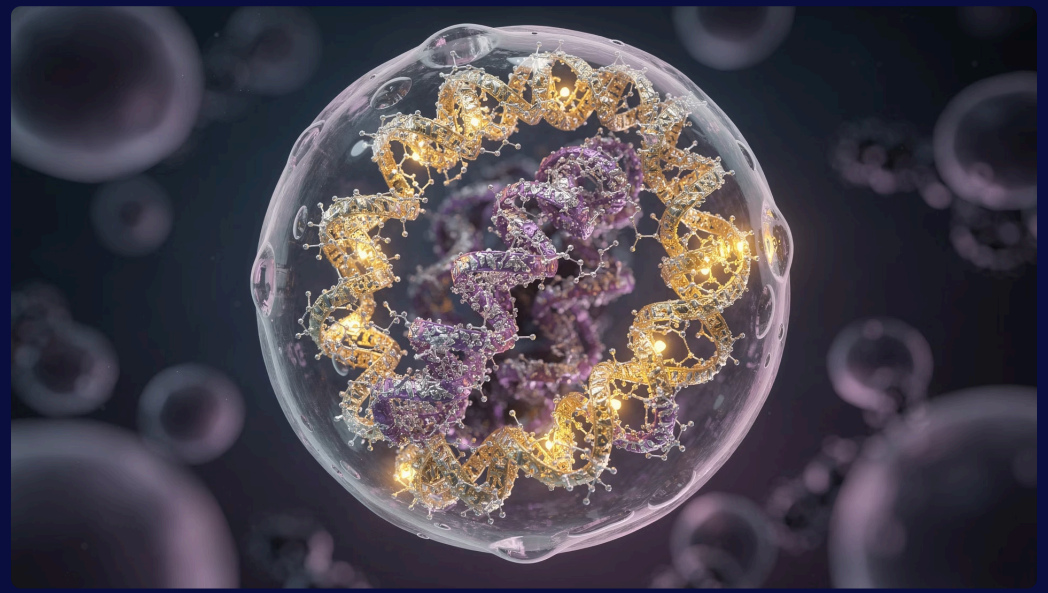
APC/C kompleksinin inhibe edilmesi.

Kohezin Korunması

Kohezin bağlarının korunması ve ayrılmama.

- "Bekle" sinyali **APC/C** (Anafazı Başlatıcı Kompleks/Siklozom) kompleksini inhibe eder.
- APC/C inaktifken **sekürin** yıkılmaz; sekürin **separaz**ı inaktif tutar; separaz inaktifken **kohezin** halkaları kesilmez ve kardeş kromatitler ayrılamaz.
- Tüm kromozomlar doğru gerilimi oluşturacak şekilde bağlandığında "bekle" sinyali durur, APC/C aktifleşir, sekürini yıkar ve serbest kalan separaz kohezini parçalayarak anafazın başlamasına izin verir.

p53: "Genomun Muhafızı"



p53 proteini, hasar tespit ve müdahale sisteminin merkezine yerleştirilmiştir.

Normal Koşullar

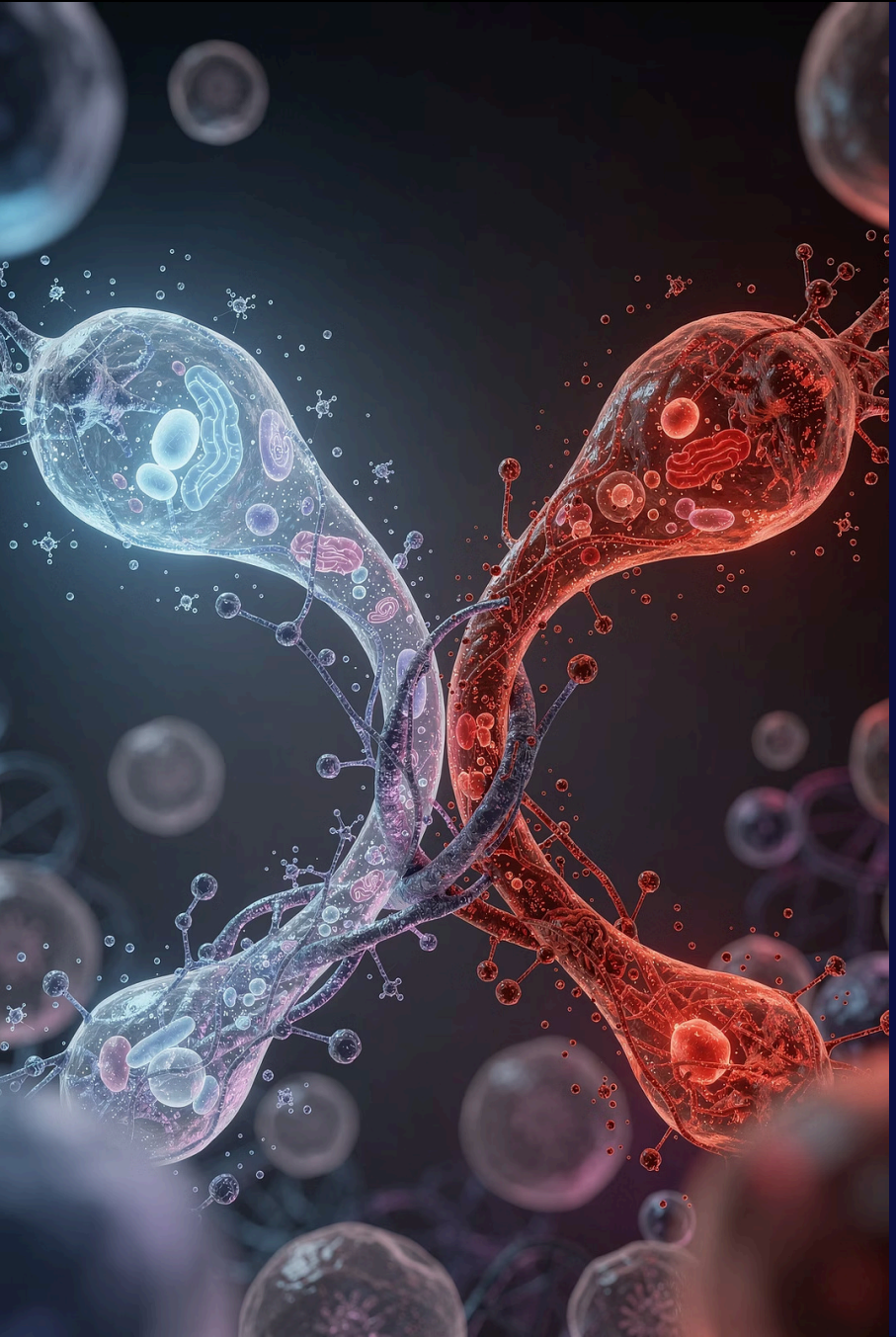
Normal koşullarda p53 seviyeleri, onu sürekli tanıyıp yıkıma gönderen **MDM2** proteini tarafından düşük tutulur.

Hasar Tespiti

DNA hasarı oluştuğunda **ATM ve ATR** sensör kinazlar aktive olur; p53'ü fosforile ederek MDM2 etkisinden kurtarır ve stabilize eder.

Transkripsiyon Faktörü

Stabilize p53, hücre çekirdeğinde birikerek transkripsiyon faktörü olarak görev yapar.



p53'ün Triyaj Kararı: Onarım mı, Apoptoz mu?

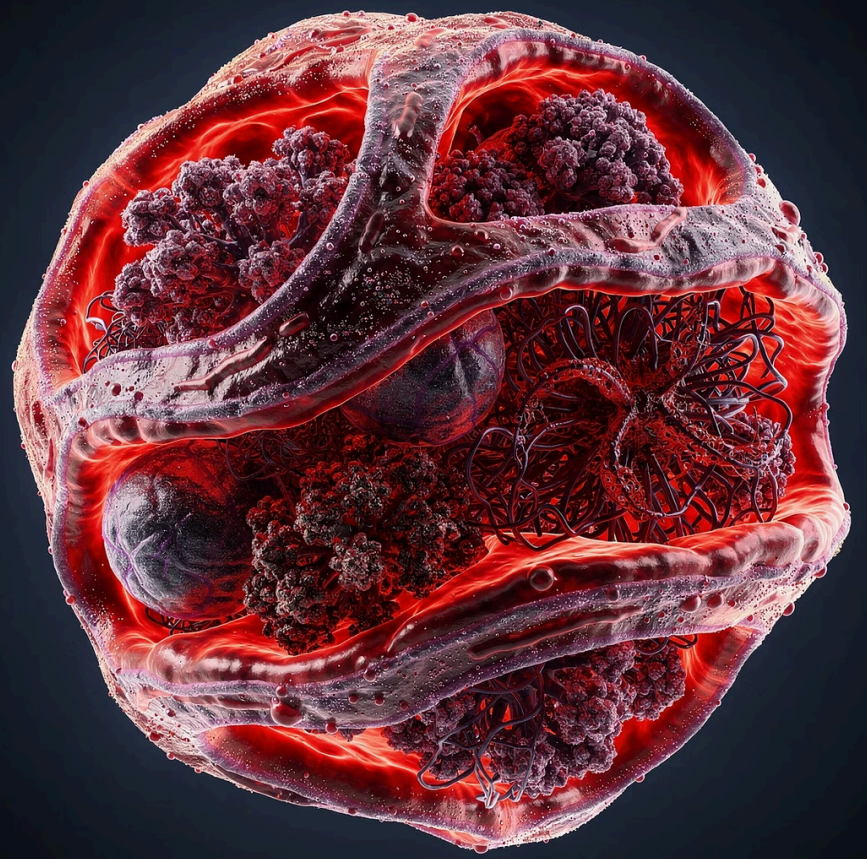
Aktif p53'ün devreye girmesi, hasarın ciddiyetine bağlı olarak iki farklı yola yönlendirir:

Onarım Yolu

Hasar onarılabilir düzeydeyse p53, **p21** genini aktive eder; p21 proteini Siklin E-CDK2 ve Siklin D-CDK4/6 komplekslerini inhibe ederek Rb'nin fosforilasyonunu engeller ve döngüyü G1'de durdurur; onarım tamamlandığında döngü kaldığı yerden sürdürülür.

Apoptoz Yolu

Hasar onarılamayacak düzeydeyse p53, **BAX** gibi pro-apoptotik genlerin ifadesini artırır ve **Bcl-2** gibi anti-apoptotik genleri baskılar.



p53 ve Kanser: Bir İstatistik

> p53 geninde meydana gelen mutasyonlar, insan kanserlerinin **%50'sinden fazlasında** tespit edilmektedir.

Bu bulgu, p53 sisteminin kanserin önlenmesindeki merkezi ve hayati rolünün en açık kanıtı olarak kabul edilmektedir.

%50+

Kanserlerde p53 Mutasyonu

İnsan kanserlerinin yarısından fazlasında p53 geninde mutasyon tespit edilmektedir.

Hammadde ile Sanat Arasındaki Derin Fark

Hücre döngüsünün analizi, hammadde ile ondan inşa edilen sanat eseri arasındaki mesafeyi net biçimde ortaya koyar.

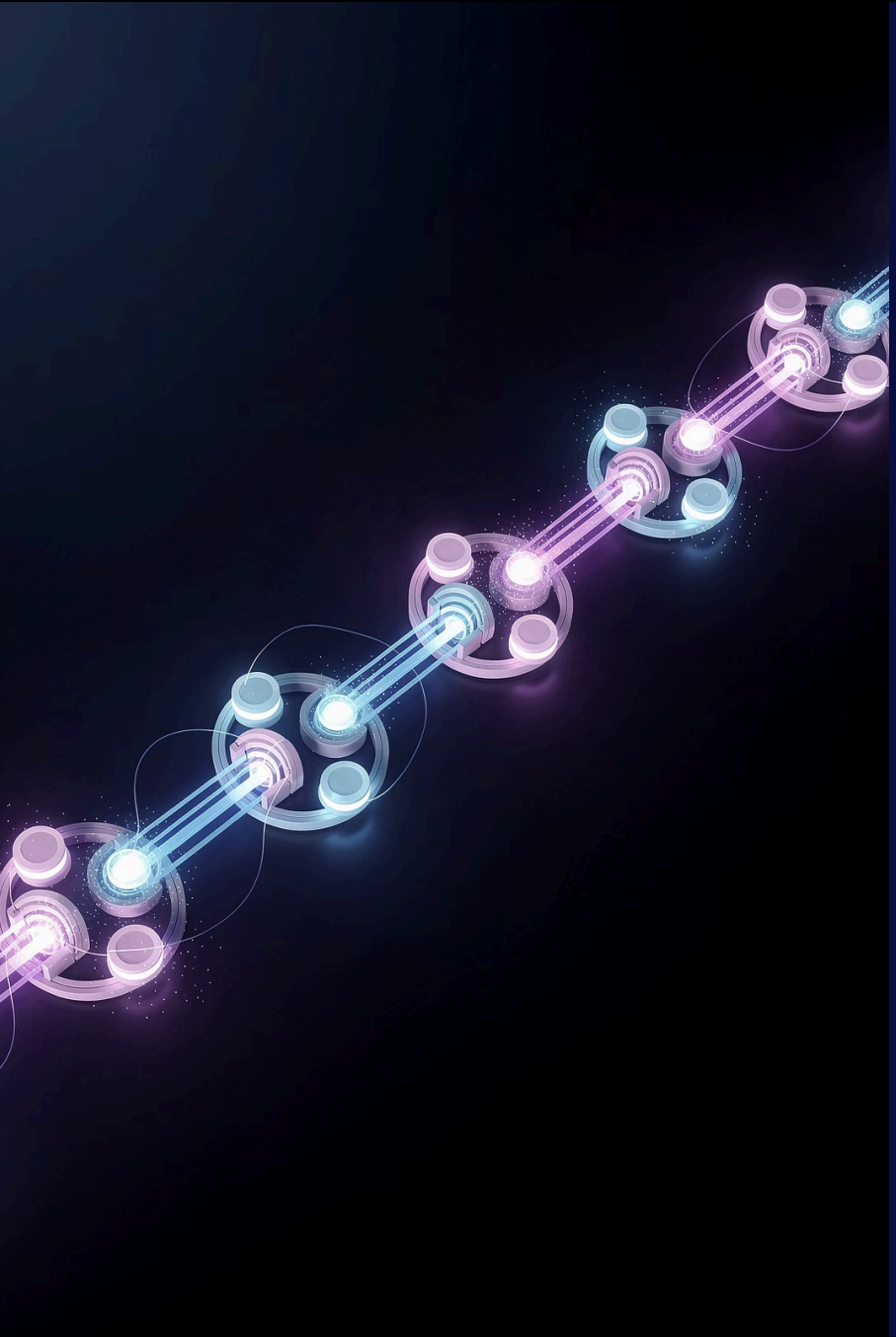
Hammadde

Karbon, hidrojen, oksijen, azot gibi kendi başına hayat, şuur, bilgi ve irade sahibi olmayan atomlar.

Sanat Eseri

Bu cansız atomlardan inşa edilmiş; kendini kopyalama, hatalarını denetleme, onarma ve gerektiğinde kendini imha etme programlarına sahip canlı bir hücre.

> Hammaddede bulunmayan "bilgi", "plan", "kontrol", "zamanlama" ve "amaçlılık" özellikleri, atomların bir araya gelmesiyle oluşan hücreye nereden ve nasıl dahil edilmiştir?



Nedensellik Zinciri ve İndirgemeci Dilin Sınırları

"p53 genomu korur" veya "APC/C anafazı başlatır" gibi ifadeler, süreçlerin nasıl işlediğini betimleyen yararlı kısaltmalardır; ancak bu dil önemli bir felsefi meseleyi göz ardı eder.

Şuursuz Atomların Sınırı

Şuursuz atomlardan oluşan bir p53 molekülü, irade ve şuur gerektiren "koruma" fiilinin gerçek faili olamaz.

"Doğa Kanunu" Kavramının Sınırı

"Doğa kanunu" kavramı, gözlemlenen düzenliliği isimlendirmektedir; bir işi yapan fail değil, o işin nasıl yapıldığını tarif eden bir prensiptir.

Daha Üst Bir Sebep

Hücre döngüsünü yöneten şaşmaz kanunların ve hassas mekanizmaların kökeni, nedensellik zincirinde daha üst bir sebebe işaret eder.

Sentez: Nizam, Gaye ve Sanat

Hücre döngüsü; bilgi-işlem, geri bildirim, kalite kontrol ve onarım mekanizmalarıyla donatılmış, sanatlı bir süreç olarak tasarlanmıştır.

Tam Zamanında Üretim

Siklinlerin "tam zamanında" üretilip imha edilmesi; rastgele kimyasal tepkimelerden değil, belirli bir takvime ve plana göre işleyen bir sistemin varlığına işaret eder.

Bilgi-İşlem Tabanlı Mantık

Kontrol noktalarındaki "eğer hasarlıysa durdur — tüm kromozomlar dizildiyse devam et" mantığı, bilgi-işlem tabanlı bir programlama düzenini yansıtır.

İnce Sanat

SAC'ın mekanik gerilimi biyokimyasal sinyale dönüştürmesi; p53'ün hasarın ciddiyetine göre onarım ya da apoptoz arasında ayrım yapması, bu sistemde ne kadar ince bir sanatın kullanıldığını gözler önüne serer.